

Dr Lucien GRUNWALD

de la Faculté de Médecine de Paris

409

MALADIE D'ADDISON

SANS LÉSIONS

DES CAPSULES SURRÉNALES

ESSAI CLINIQUE ET PATHOGÉNIQUE

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1932

Grunwald.

Maladie d'Addison
sans
lésions des Capsules surrénales

noibbAl

1862

noibbAl

Dr Lucien GRUNWALD

de la Faculté de Médecine de Paris

MALADIE D'ADDISON

SANS LÉSIONS

DES CAPSULES SURRÉNALES

ESSAI CLINIQUE ET PATHOGÉNIQUE

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1932



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40152003_0012

A MON GRAND-PERE

A MON PERE ET A MA MERE

*Faible témoignage de ma
plus tendre affection.*

A MON FRERE ET A MES SŒURS

A MON MAITRE ET PRESIDENT

MONSIEUR LE PROFESSEUR FERNAND BEZANÇON

*Qui nous a fait le grand
honneur de présider cette
thèse.*

Hommages respectueux,

A MONSIEUR LE DOCTEUR LAEDERICH

MÉDECIN DES HÔPITAUX

*Qui a bien voulu nous
confier l'observation princi-
pale de notre thèse.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR MAMOU

ANCIEN INTERNE DES HÔPITAUX

ASSISTANT DE L'HÔPITAL NECKER

*Qui nous a guidé dans le
choix de notre sujet de
thèse et soutenu de ses
conseils.*

*Qu'il trouve ici l'expres-
sion de notre profonde gra-
titude.*

A MON TRES CHER AMI

AU DOCTEUR ROGER DUFOUR

MÉDECIN CHEF DE LA SOCIÉTÉ DE SANTÉ DE L'AUBE

*Témoignage de ma gran-
de affection et amitié sin-
cère.*

A MES CAMARADES

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

M. LE PROFESSEUR ACHARD

M. LE PROFESSEUR DELBET

M. LE DOCTEUR SAINTON

M. LE DOCTEUR BABONNEIX

M. LE DOCTEUR MACE

M. LE DOCTEUR SEZARY

M. LE PROFESSEUR LEGUEU

M. LE DOCTEUR FOURNIER (*in memoriam*)

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LE VEUF

INTRODUCTION

Lorsque, en 1846, Addison décrivit la mélanodermie associée à l'asthénie comme une affection due à la destruction des capsules surrénales, on ne connaissait rien encore de la physiologie de ces organes. Le rapport entre le syndrome clinique et les lésions capsulaires sembla néanmoins constant et d'autres auteurs, Hutchinson puis Jaccoud publièrent des cas typiques avec observation anatomo-clinique.

Dès le début deux courants contraires se dessinent dans les idées : les uns élargissent constamment le domaine de l'insuffisance surrénale, les autres, au contraire discutent sur l'intervention *réelle* des surrénales dans la pathogénie de la maladie d'Addison.

Depuis la première description d'Addison le cadre de l'hypoépinéphrie va sans cesse en s'élargissant. Dieulafoy décrivit des formes frustes, Boinet individualise des formes encore plus légères sous le nom d'addisonisme. Enfin, les travaux de Sergent et Léon Bernard ont donné un sens singulièrement vaste à la notion d'insuffisance surrénale.

L'intervention du système nerveux dans le déterminisme de la maladie a été surtout discutée pour le symptôme mélanodermie. Schmidt a été le premier à

invoquer le rôle possible du sympathique abdominal dans la pathogénie de la mélanodermie. Cette théorie a été soutenue et développée par Jaccoud sous deux formes assez différentes. Dans une première théorie, Jaccoud, croyant que la pigmentation cutanée provenait d'une destruction de l'hémoglobine, incrimine des troubles vasomoteurs qui, en déterminant une extravasation sanguine, provoquent la pigmentation. Sous cette forme la théorie sympathique est insoutenable. L'autre théorie, celle d'une irritation produisant la pigmentation réflexe a eu plus de fortune. Elle a été presque universellement admise jusqu'à ces derniers temps. Chauffard l'a formulée de la façon suivante : « Toute lésion irritative et suffisamment intense du plexus solaire et des ganglions semi-lunaires peut avoir pour conséquence la pigmentation de la peau et des muqueuses ».

Sézary, tout en niant le rôle du système nerveux dans la pigmentation, pense que « le domaine de l'insuffisance surrénale a été démesurément agrandi. » Depuis quelques années, en effet, on a publié des cas où toute lésion des capsules surrénales était absente à l'autopsie. Nous citerons les observations de Vidal, de Debove, de Raymond, Brault et Perruchet, de Barraud, Dupré et Josué, de Laignel-Lavastine, Mousset et Roux, etc. On peut objecter, comme le font Josué et Godlewsky, à ces vieilles observations qu'elles sont « sans doute le fait d'examens insuffisants, à une époque où les examens histologiques n'étaient pas assez précis, ou par l'impos-

sibilité de mettre en évidence l'atteinte fonctionnelle des cellules, morphologiquement indemnes. » Nous n'insistons donc que sur les observations récentes ayant comporté un examen microscopique soigné des capsules surrénales.

Nous-mêmes, nous avons pu observer un cas de maladie d'Addison sans lésions capsulaires dans le service de notre maître, M. le Dr Laederich. Cette observation qui fera d'ailleurs l'objet d'une communication de MM. Laederich et Mamou, nous a donné l'idée de faire une revue générale de la question en comparant notre cas à ceux que nous avons pu recueillir dans la littérature.

*
* *

L'intérêt d'une telle étude est de montrer la complexité des problèmes que présente l'insuffisance surrénale. Cette complexité n'est pas seulement théorique, concernant l'étude physiologique des fonctions de la surrénale, mais aussi clinique et thérapeutique. Un syndrome clinique donné ne correspond pas toujours à une même lésion et la clinique ne peut souvent donner une réponse satisfaisante à toutes les questions qui se posent. Il en est, bien entendu, de même pour la thérapeutique. Ne connaissant pas la cause exacte de l'ensemble clinique, il est très difficile de fixer la conduite à tenir.

CHAPITRE PREMIER

OBSERVATIONS CLINIQUES

Il existe dans la littérature médicale française un relativement grand nombre de cas de maladie d'Addison dans lesquels l'autopsie n'a révélé que des lésions insignifiantes ou nulles des capsules surrénales; nous les avons mentionnées plus haut. Pour éviter la critique qui peut s'adresser à la technique anatomo-pathologique, nous n'avons tenu compte, dans ce travail, que des observations dans lesquelles l'absence de lésions a été histologiquement confirmée.

Nous allons tout d'abord exposer en détail notre observation personnelle, puis nous résumerons celles de Pende et Varvaro (1913), de Strozzi (1912) et de Richon (1903). Après avoir exposé ces observations, nous discuterons leur signification et nous chercherons une interprétation qui s'accorde le mieux avec les faits actuellement connus.

OBSERVATIONS

Observation I

(Recueillie dans le service de notre maître, M. le Dr Laederich, concernant une maladie d'Addison typique chez un tuberculeux pulmonaire et testiculaire avéré, ne présentant aucune lésion macroscopique ni microscopique des capsules surrénales.)

Le malade, âgé de 58 ans, entre à l'hôpital, dans un service d'urologie pour difficulté d'uriner. Cette difficulté dure depuis un an, surtout après ingestion de boissons alcoolisées.

Depuis la même époque, le malade tousse et crache avec expectoration purulente. Il existe un amaigrissement important et des sueurs nocturnes, mais l'appétit est conservé.

L'examen de l'appareil urinaire ne montre pas d'écoulement, pas de rétrécissement. La prostate est normale, mais la vésicule séminale droite est volumineuse, véritablement « injectée ». Il existe à droite un gros noyau à la queue de l'épididyme.

L'examen pulmonaire montre une submatité au niveau du poumon droit avec quelques râles sous-crépitaux à la base. À gauche, présence de râles sous-crépitaux, surtout en avant. Mais le côté droit semble nettement plus atteint.

Examen du cœur : pas de bruits anormaux. Pression artérielle 9-6.

Rien à signaler au niveau du système nerveux.

Réaction de Bordet-Wassermann négative.

Température oscillante entre 38°-38° 2. Pas d'albumine dans les urines, pas de sucre.

Il semble donc s'agir d'un tuberculeux pulmonaire (caverne

au sommet droit. B. K. ++ dans les crachats) avec lésion épididymaire également tuberculeuse.

Mais on remarque encore chez ce malade un ensemble de manifestations réalisant un syndrome addisonien :

1° Pigmentation exagérée au niveau des endroits normalement colorés : seins, testicules, verge, aisselles. Il existe en outre des taches pigmentaires aux muqueuses jugales.

2° Hypotension artérielle.

3° Douleurs lombaires.

4° Diarrhée paroxystique.

5° Asthénie physique et psychique.

Le malade a été soumis à un traitement opothérapique à raison d'une injection sous-cutanée quotidienne de 0,40 gr. d'extrait surrénal, le malade ayant présenté à la période terminale un syndrome méningé (céphalée, raideur de la nuque, signe de Kernig discret).

L'évolution clinique s'est faite vers la mort.

L'autopsie a montré des lésions de tuberculose pulmonaire bilatérale et de méningite tuberculeuse. Rien à signaler au niveau du cœur et de l'intestin.

Les capsules surrénales se sont montrées exemptes de toute lésion macroscopique : pas de granulations, pas de lésions caséeuses, pas de ganglions tuberculeux, pas de lésions tuberculeuses dans la région avoisinante.

L'examen microscopique n'a montré aucune lésion tuberculeuse, ou d'autre nature dans les zones corticales et médullaires.

Les ganglions sympathiques n'ont pas été examinés histologiquement. Il s'agissait en somme d'une maladie d'Addison typique chez un tuberculeux pulmonaire et testiculaire avéré, mais l'autopsie ne montra cependant aucune lésion macroscopique ni microscopique des capsules surrénales.

Observation II

(*Pende et Varvaro* : Morbo di Addison con integrità istologica apparente delle glandule surrenali e con ipertrofia delle glandule surrenali accessorie (*Riforma medica*, Napoli, 1913, XXIX, 1093.)

Malade, âgée de 36 ans, descendant de famille tuberculeuse, de constitution assez délicate.

Le début de la maladie remonte à cinq ans par perte d'appétit, asthénie, dépression nerveuse, insomnie et pigmentation de la face dorsale de la main.

Tous les signes s'accroissent progressivement : la pigmentation s'étend et devient de plus en plus marquée, il y a une salivation intense et des douleurs abdominales.

La malade tombe progressivement dans l'adynamie : la tension artérielle est basse, le pouls est à 140, la respiration de 36 à la minute. Il y a de la diarrhée, des vomissements, une expectoration muco-purulente. Il existe donc un tableau clinique complet de maladie d'Addison.

À l'autopsie, cependant, les capsules surrénales se montrent d'une consistance et d'un volume normal. La région corticale ne présente pas d'altération, à part une hyperémie et une insuffisance de la pigmentation. Pas de lésions dans la zone médullaire.

Observation III

Strozzi : Morbo di Addison senza alterazione delle capsule surrenali. (*Rivista Ospedal*, Roma, 1912, II, 184.)

Il s'agit d'une malade âgée de 26 ans et hospitalisée pour des douleurs articulaires étant attribuées à un rhumatisme articulaire subaigu.

Sous l'influence du traitement salicylé les lésions articulaires s'améliorent, mais la malade reste fébricitante, asthénique. Elle vomit et présente une coloration bronzée des téguments.

La pigmentation tégumentaire et muqueuse augmente d'intensité, de même que l'adynamie qui devient profonde. La tension artérielle est très basse.

Par la suite, la malade fait une broncho-pneumonie au cours de laquelle la température s'élève à 40°, le vomissement persiste. La pigmentation et les douleurs abdominales sont très accentuées avec diarrhée profuse. Pas de bacille de Koch dans les crachats.

Autopsie : Hépatisation rouge du lobe inférieur du poumon gauche avec pleurésie séro-fibrineuse.

Cœur normal.

Foie gros.

Rein congestionné.

Les capsules surrénales paraissent saines. L'examen histologique ne montre aucune altération visible ni dans la région corticale, ni dans la région médullaire.

Observation IV

(*Richon* : Un cas de maladie d'Addison avec intégrité des capsules surrénales. *Archives de méd. des enfants*, 1903, VI, 350.)

Il s'agit d'une enfant grêle de 10 ans dont l'histoire clinique nous permet de retrouver un syndrome addisonien typique.

L'asthénie profonde, accompagnée de dépression psychique et d'inappétance constitue le symptôme initial. La pigmentation qui survient vers la même époque avec ses variations, ses atténuations, ses changements de caractère nous démontrent l'existence de l'addisonisme.

Après le traitement opothérapique on pouvait observer une modification et des phénomènes nerveux et de la pigmentation cutanée.

L'*autopsie* montra l'absence de lésions organiques. Macroscopiquement, rien à signaler. Histologiquement, on a pratiqué des coupes à tous les étages de la capsule surrénale, sans déceler aucune modification de l'aspect général.

Nous n'avons tenu compte que des observations où le tableau clinique de maladie d'Addison fût au complet. On sait que l'on range actuellement dans le cadre des insuffisances surrénales certaines formes monosymptomatiques : formes mélanodermiques, musculaires, hypotensives, douloureuses, etc. Nous insisterons en particulier sur les mélanodermies isolées qui ont été les plus étudiées.

On sait que la mélanodermie se rencontre en clinique au cours des états divers : phtiriasse, insuffisance hépatique, hyperthyroïdie et surtout chez les tuberculeux. Sézary a montré que, si dans bien des cas la mélanodermie des tuberculeux dépend d'une petite insuffisance des capsules surrénales, il n'en est pas toujours de même. La mélanodermie monosymptomatique n'a aucune valeur sémiologique au point de vue de l'origine surrénalienne.

Il en semble être de même pour les asthénies isolées qui peuvent être d'origine très diverse : nerveuse, psychique, thyroïdienne, etc. Il est inutile d'insister sur la signification variable de l'hypotension, de l'asthénie, etc. Nous reviendrons du reste, sur ces faits à propos de la pathogénie de la maladie d'Addison.

Les quatre observations que nous avons donné en détail présentent cliniquement des tableaux typiques de maladie d'Addison où rien ne manque et où la triade : asthénie, hypotension, mélanodermie existent toujours. Dans ces cas-là, il est évidemment difficile de chercher une autre explication que la pathogénie capsulaire. L'absence complète des lésions de cette glande nous oblige néanmoins de chercher ailleurs.

Pour pouvoir envisager ces cas-là, nous allons tout d'abord passer en revue la symptomatologie, l'anatomie pathologique et la pathogénie de la maladie d'Addison. Nous allons ensuite discuter les possibilités pathogéniques en dehors des capsules surrénales. Nous chercherons également si une hypothèse extra-surrénalienne permet la mise en œuvre d'une thérapeutique.

CHAPITRE II

ETUDE CLINIQUE

Parmi les nombreux syndromes surrénaliens, décrits par divers auteurs, depuis le travail fondamental de Th. Addison, c'est la maladie d'Addison proprement dite qui est la mieux individualisée et la mieux connue.

Il s'agit, du reste, non pas d'une maladie autonome, mais d'un syndrome qui peut être déterminé par les causes les plus diverses. On insiste néanmoins sur la très grande fréquence de la tuberculose comme facteur étiologique. Ce syndrome se caractérise essentiellement par une triade : asthénie, atonie cardio-vasculaire et pigmentation cutanéomuqueuse.

Le début clinique de la maladie d'Addison est dans la règle : lent, progressif. Chacun des trois signes principaux peut constituer le phénomène initial : asthénie progressive ou pigmentation d'abord localisée qui se généralise peu à peu.

La période d'état est atteinte en quelques semaines ou en quelques mois. A ce moment-là, la symptomatologie est au complet :

1° L'*asthénie* est le symptôme primordial. C'est une fatigue physique et intellectuelle incessante, s'exagérant au moindre effort. Le caractère le plus important de

l'asthénie addisonienne est la fatigabilité. Au repos, le malade n'éprouve pas une lassitude très marquée, mais le moindre effort l'épuise rapidement. Nous verrons par la suite l'explication de ce phénomène.

2° L'*hypotonie cardiovasculaire* se manifeste par un pouls petit, irrégulier, instable et dépressible. C'est surtout le chiffre de la pression artérielle qui traduit l'hypotonie des tuniques vasculaires; l'abaissement se porte aussi bien sur la maxima que sur la minima. La circulation périphérique participe également au syndrome circulatoire : les extrémités sont froides et cyanosées. Nous n'insistons pas sur la raie blanche surrénale décrite par Sergent dont la signification est très discutée actuellement.

3° La *pigmentation* débute en général tardivement au niveau des régions découvertes ou normalement pigmentées. Au début, elle peut être provoquée artificiellement (signe du vésicatoire de Jacquet et Trémolières). Elle constitue généralement de larges placards entre lesquels la peau peut même se présenter légèrement dépigmentée, rappelant le vitiligo (Tinel).

Au niveau des muqueuses, on retrouve la pigmentation sous forme de *taches ardoisées*. Les phanères peuvent participer à la pigmentation et les cheveux peuvent présenter une coloration plus foncée qu'auparavant.

En dehors de la triade, nous ne ferons que mentionner les troubles digestifs (anorexie, vomissements, diarrhée) presque constants; les douleurs abdominales pouvant

simuler le choléra; les troubles cérébraux qui sont les manifestations de l'asthénie psychique, etc.

Au point de vue humoral, notons l'hypertoxicité des urines, l'hypoglycémie (Maranon) et l'anémie.

L'évolution de la maladie d'Addison est dans la règle progressive. Les signes s'accroissent progressivement et la mort survient soit subitement par syncope soit au milieu d'un syndrome d'insuffisance surrénale aiguë du type Sergent-Bernard. Dans certains cas, grâce à la thérapeutique endocrinienne, on a pu observer de véritables guérisons (Rowntree). Dans un cas de Lemierre et Kourilsky, la guérison fut obtenue, mais le malade a succombé subitement un an après.

Le pronostic nous semble dépendre avant tout de la cause du syndrome. Il est très sombre lorsqu'il s'agit de lésions destructives à allure progressive, comme la tuberculose ou le cancer capsulaire. Dans les autres cas, la guérison est en principe possible, mais elle reste exceptionnelle dans les cas de maladie d'Addison nettement caractérisée.

On a décrit de nombreuses formes atypiques dans la maladie d'Addison. Nous n'insisterons pas sur les formes monosymptomatiques dont nous avons déjà parlé plus haut. Les plus intéressantes à connaître sont les formes frustes où les éléments de la triade existent bien, mais sous une forme atténuée. Notons encore les formes entièrement latentes où l'autopsie pratiquée par la suite d'une mort subite révèle une destruction des capsules surrénales.

*
* *

Ceci nous amène à envisager la place de la maladie d'Addison parmi les nombreux syndromes décrits sous le nom d'insuffisance surrénale. Selon la conception actuelle, seules les insuffisances surrénales avec mélanodermie peuvent être désignées sous le nom de syndrome d'Addison. Inutile de dire combien cette distinction est arbitraire. Elle est basée sur la conception très discutable qui fait dériver la mélanodermie de quelque chose de surajouté à l'insuffisance surrénale, en principe d'une irritation nerveuse. La mélanodermie qui peut très bien être due à la lésion surrénale elle-même ne constitue un symptôme particulier que par le fait qu'elle ne peut faire partie d'un syndrome aigu. Elle se constitue progressivement et probablement ne peut se constituer que chez les individus qui sont prédisposés.

La maladie d'Addison devrait être comprise comme la forme chronique de l'insuffisance surrénale qu'il y ait mélanodermie ou qu'il n'y en ait point.

Du reste, comme nous tâcherons de le montrer, il est difficile actuellement d'établir des relations strictes entre la clinique et l'anatomie pathologique.

CHAPITRE III

ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

La maladie d'Addison constitue un syndrome anatomoclinique qui n'a pu être individualisé que par la confrontation du tableau clinique avec les lésions constatées à l'autopsie. Nul ne conteste actuellement le rapport entre le syndrome clinique et la destruction des glandes. Nous-mêmes, malgré l'existence certaine de ce syndrome sans lésions capsulaires, nous ne voulons en rien contester l'origine capsulaire des manifestations addisoniennes.

Mis à part les observations que nous avons mentionnées plus haut, l'*atteinte capsulaire* est constante dans la maladie d'Addison. Les lésions constatées revêtent des formes nombreuses.

Les *lésions non spécifiques* sont rarement le fait de la maladie d'Addison. Les lésions inflammatoires banales, les lésions toxiques dégénératives sont surtout à la base des syndromes aigus d'insuffisance surrénale.

On a publié des cas d'absence complète des capsules surrénales ayant déterminé un syndrome addisonien. La longue survie pourrait s'expliquer par une suppléance due aux surrénales accessoires.

La dégénérescence amyloïde de la surrénale serait rare d'après Brault, mais lorsqu'elle existe elle déterminerait un syndrome addisonien.

Les lésions d'atrophie scléreuse seraient consécutives à des lésions inflammatoires guéries et ce sont ces lésions qui semblent être le substratum de la débilité surrénale de Sergent.

Dans l'immense majorité des cas, la lésion qui détermine le syndrome addisonien est une *lésion spécifique*.

La *tuberculose* détermine toute une gamme de lésions, les unes folliculaires et portant la marque incontestable de la nature tuberculeuse, les autres non folliculaires qui ont été étudiées par Sézary.

Les lésions folliculaires peuvent être très discrètes consistant en quelques granulations (Widal). Dans d'autres cas, on voit un tubercule plus ou moins volumineux faisant saillie sur la surface de la glande (Oppenheim et Loeper). Dans un troisième cas, toute la masse de la capsule est envahie par des lésions giganto-cellulaires. Dans de rares cas (Tuffier, Fabre, etc.) il y a un véritable abcès froid de la capsule. La caséification peut s'associer à un processus de rétraction fibreuse qui, pour ainsi dire, étouffe la glande.

Les lésions non folliculaires sont essentiellement scléreuses. La formation de tissu fibreux interstitiel aboutit à l'atrophie de la glande qui peut être réduite aux dimensions d'un haricot (Sézary). Dans d'autres cas, une glande est noyée dans une atmosphère de tissu scléro-lipomateux, tout comme le rein tuberculeux.

En dehors de la tuberculose, la *syphilis* détermine

souvent des lésions capsulaires. Il importe de bien connaître cette éventualité, à cause des possibilités thérapeutiques que présente la syphilis. Les lésions consistent en nodules ou gommes. Le tréponème a été mis en évidence dans le tissu des surrénales par Sézary.

Les lésions parasitaires, mycoses, échinococcoses sont absolument exceptionnelles. Le rôle des néoplasmes est insignifiant dans le déterminisme des syndromes addisoniens, car ils sont exceptionnellement bilatéraux. Pour réaliser une insuffisance de la glande, la tumeur devrait être destructive et bilatérale.

On a signalé des cas où la destruction des capsules surrénales ne détermina aucune manifestation clinique. Il faut invoquer dans ces cas-là la suppléance par des surrénales accessoires.

Les lésions qui déterminent une insuffisance surrénale du type addisonien comprennent généralement les deux régions corticales et médullaires de la glande. On sait que ces deux zones correspondent à deux sortes de tissus distincts au point de vue de leur signification embryogénique, de leur morphologie et de leur physiologie. La zone corticale est d'origine mésodermique et présente des analogies avec les glandes génitales. Elle contient des enclaves lipoidiques et est riche en soufre. Parmi ses fonctions on connaît son rôle antitoxique et son rôle thiopexique. La zone médullaire provient de l'ectoderme et appartient à la catégorie des tissus chromaffines ou paraganglions. Elle sécrète l'adrénaline. La physiologie de la médullo-surrénale est plus connue que celle de la cortico-surrénale, mais il semble

bien que c'est cette dernière seule qui est indispensable à la vie.

*
* *

Telles sont les lésions que l'on observe dans la maladie d'Addison, au niveau des capsules surrénales. Dans les cas que nous avons décrits, on n'a constaté aucune lésion au niveau de ces organes, ni à l'examen macroscopique ni par les techniques histologiques. Dans certains cas, celui de Widal et celui de Pende et Varvaro, on a constaté des lésions très discrètes, mais manifestement insuffisantes pour déterminer une maladie d'Addison. Comment expliquer alors la production de la maladie. Deux explications surgissent immédiatement : l'une suppose que le syndrome clinique était bien dû à une atteinte capsulaire, mais cette atteinte était purement fonctionnelle ou due à des lésions que nos techniques actuelles ne peuvent déceler. L'autre explication est celle d'une origine extra-capsulaire du syndrome.

Au point de vue anatomique, on a signalé de multiples *lésions associées* à celles des capsules surrénales.

Les premières lésions invoquées furent celles du *plexus solaire*. Brault et Perruchet, puis Raymond ont décrit des lésions tuberculeuses des ganglions semi-lunaires avec fragmentation de la myéline, chromatolyse, sclérose péri-cellulaire et même dégénérescence graisseuse.

Le système nerveux peut être, en outre, détruit par compression ganglionnaire. Il y a en effet souvent une énorme hypertrophie des ganglions de la chaîne aortique et précave.

Dans certains cas, il y a une véritable atrophie de tout le *système chromaffine*, comprenant le corpuscule inter-carotidien, la glande de Zuckerkandl et la glande coccygienne de Luschka. Pour W.-H. Higin, la lésion essentielle de la maladie d'Addison est une involution du système chromaffine.

On a signalé dans plusieurs observations (Rénou, Armand-Delille et Monier-Vinard; Gougerot, Fiessinger et Sourdel; Faure-Beaulieu, Villaret et Sourdel, Fa-bre, etc.) des lésions associées des autres *glandes endocrines*. On constate surtout des hypertrophies du corps thyroïde et de l'hypophyse qui sont interprétées comme des hypertrophies compensatrices, d'une façon purement hypothétique d'ailleurs. On insiste également sur l'atteinte ovarienne qui, comme nous le savons, appartient à la même catégorie de tissus que la cortico-surrénale. Notons, dans le même ordre d'idées, la tuberculose testiculaire de notre malade de l'observation n° 1.

Il est extrêmement difficile de savoir interpréter ces faits. S'agit-il d'une simple coïncidence, comme on peut le croire lorsqu'on se trouve en présence d'une tuberculose plus ou moins généralisée ? Ces lésions sont-elles des répercussions d'une atteinte capsulaire primitive ou bien sont-elles, dans une certaine mesure responsables des phénomènes cliniques constatés pendant la vie ?

Seule l'étude pathogénique pourrait répondre sur ces questions. Nous allons voir dans quelle mesure il est possible d'y répondre actuellement.

CHAPITRE IV

ETUDE PATHOGENIQUE

Nous sommes actuellement en présence de trois principales théories pour expliquer la maladie d'Addison. Une première théorie est purement glandulaire : tous les troubles observés sont dus à une insuffisance des capsules surrénales. Dans une deuxième théorie, défendue autrefois par Virchow, puis par Raymond, ce sont uniquement les lésions sympathiques qui sont responsables du syndrome addisonien. Enfin, la troisième théorie qui réunit actuellement le plus grand nombre de partisans, est éclectique et admet l'intervention des facteurs glandulaires et sympathiques pour réaliser le syndrome d'Addison au complet.

Il est impossible de contester actuellement l'intervention des capsules surrénales dans le déterminisme de la maladie d'Addison. Les travaux de Brown-Séquard et ceux d'Abelous et Langlois ont montré la fonction anti-toxique des capsules surrénales. Les animaux privés de capsules surrénales sont plus sensibles aux intoxications que les animaux normaux. On constate chez eux de l'asthénie qui semble être la conséquence d'une sorte d'intoxication de l'organisme par les

produits mis en liberté au cours de la contraction musculaire. On y constate également la baisse de la pression artérielle. Le seul phénomène que l'insuffisance surrénale expérimentale n'arrive pas à réaliser est la mélanodermie. Les expériences de Porak déterminant une insuffisance surrénale lente par injection d'acides gras dans les capsules surrénales, n'aboutissent jamais à la mélanodermie.

Il semble bien qu'il faille recourir pour expliquer ce phénomène à des lésions sympathiques. En examinant les faits, cependant, on ne trouve pas plus d'arguments en faveur de l'origine sympathique qu'en faveur de la pathogénie glandulaire. On a invoqué le rôle du système nerveux dans la pigmentation de certains batraciens (salamandre, grenouille). Chez ces animaux, en effet, les chromatophores ou cellules pigmentaires sont innervées par de fins ramuscules nerveux qui commandent leurs déplacements. La pigmentation de l'addisonien n'a aucun rapport avec les changements de coloration du salamandre et il n'y a pas de raison que la première dépende d'une action nerveuse. On a constaté des troubles pigmentaire à distribution sympathique ou radiculaire (vitiligo, pigmentation post-zostérienne, etc.).

En réalité, il est bien difficile de faire part du sympathique et des capsules surrénales dans les troubles pathologiques. Il s'agit là d'un exemple frappant de synergie. Comme Loeper a déjà soupçonné il y a trente ans, les hormones surrénales ont un rôle régulateur de l'excitabilité sympathique. Gautrelet, Thomas et Couleau ont constaté une diminution d'excitabilité de tout

le système sympathique au cours de la maladie d'Addison. Cette diminution de l'excitabilité est-elle due à l'atteinte du sympathique lui-même ou bien à un défaut de stimulation de la part des surrénales ? C'est cette dernière hypothèse qui semble être la plus probable. On sait actuellement que l'adrénaline a une action élective sur les terminaisons périphériques du système sympathique et que l'atonie cardio-vasculaire semble bien être due à un abaissement du tonus sympathique par défaut d'adrénaline.

L'asthénie, par contre, semble être sous la dépendance des lésions corticales. Cette zone neutralise les toxines de la contraction musculaire. En l'absence de cette neutralisation, ces toxines intoxiquent le muscle, puis tout l'organisme.

*
* *

Dans les cas comme ceux que nous avons en vue dans ce travail, c'est-à-dire ne présentant aucune lésion des capsules surrénales, peut-on invoquer une pathogénie extra-capsulaire ? Nous allons examiner successivement les principaux symptômes et chercher le mécanisme par lequel ils peuvent être déterminés en clinique.

a) La mélanodermie.

Au point de vue histologique, la mélanodermie est l'accumulation du pigment mélanique dans les couches profondes de l'épiderme ou de l'épithélium des muqueuses. En tous cas, elle n'est que l'exagération d'un

processus normal. On sait que chez les individus normaux, le pigment mélanique se trouve dans les corps muqueux de Malpighi en plus ou moins grande quantité, selon la teinte de l'individu. Il y en a relativement peu dans les races blanches à cheveux clairs et davantage chez les blancs à cheveux foncés, encore plus chez les nègres.

Au fond, la pigmentation n'est qu'un changement de teinte et ne constitue pas un phénomène morbide. Nous connaissons actuellement assez bien la physiologie de la pigmentation normale de Piettre, de B. Bloch, et de Dejust. Voilà comment se forme le pigment mélanique dans la peau :

La circulation apporte aux cellules de Malpighi de l'épiderme un chromogène, substance azotée encore mal déterminée et qui ne semble pas avoir des caractères chimiques définis. Ce chromogène est un corps analogue à la tyrosine ou à la dioxyphénylalanine connu sous le nom de dopa et semble provenir du métabolisme des matières protéiques.

Au niveau des couches profondes de l'épiderme, ce chromogène incolore jusque-là, se transforme en mélanine brunâtre sous l'influence d'un ferment oxydant, analogue à celui que G. Bertrand a mis en évidence chez les végétaux sous le nom de laccase, tyrosinase, etc. Divers facteurs externes : chaleur, lumière solaire, radiations ultra-violettes, etc., activent cette réaction diastasique.

Ces faits physiologiques peuvent être appliqués de diverses façons à l'explication de la mélanodermie

addisonienne. Une première hypothèse est de Bruno Bloch. Cet auteur trouve que la peau des addisoniens est pauvre en ferment oxydant, car mise en présence d'une solution de dopa, elle n'en fixe qu'une partie minime. Il pense donc que l'hyperpigmentation de la maladie d'Addison est due non pas à un excès de diastase, mais à une abondance de chromogène. Or, ce chromogène présente des affinités chimiques avec l'adrénaline, permettant de supposer que ces deux corps dérivent d'une même substance-mère. Normalement une proportion importante de cette substance-mère sert à la fabrication de l'adrénaline. Lorsque cette production est diminuée, du fait d'une insuffisance des capsules surrénales, la substance-mère se trouve transformée en chromogène et oxydée en mélanine au niveau de la peau.

Dans une deuxième hypothèse due à Bittorf, c'est la diastase qui se trouve en excès chez les addisoniens et cet auteur invoque une expérience de Meirowsky qui constata la formation exagérée de mélanines dans la peau des addisoniens, après la mort.

Il est inutile d'insister sur le caractère purement hypothétique de ces théories. Les faits semblent infiniment plus complexes que toutes ces explications simplistes. On pourrait invoquer encore bien d'autres facteurs : exagération du catabolisme protéique, aboutissant à une formation exagérée de chromogène mélanique, exagération des phénomènes d'oxydation, etc.

Sézary a fait une étude plus clinique que chimique ou physiologique de la mélanogénèse pathologique.

Cet auteur combat la théorie sympathique de la mélanodermie et pense que « la pigmentation du type addisonien traduit une altération de la nutrition liée à certaines dysfonctions endocriniennes. La peau trahit certains troubles fonctionnels de glandes à sécrétion interne qui agissent sur elles non pas par l'intermédiaire du système nerveux, mais par les modifications humorales qu'ils entraînent (insuffisance des hormones). »

En effet, la mélanodermie se voit en clinique dans divers cas : mélanodermie phtiriasique, mélanodermie des insuffisances hépatiques (diabète bronzé). On a surtout étudié la mélanodermie au cours de la maladie de Basedow (Garnier, Delabret, Sainton, Etienne, etc.). Pour les uns, la pigmentation, au cours de la maladie de Basedow, traduirait une insuffisance surrénale. Certains faits d'amélioration de la pigmentation par le traitement dirigé contre la maladie de Basedow vont à l'encontre de cette hypothèse.

D'autres (Claude et Piédelièvre) considèrent la pigmentation des basedowiennes comme étant d'origine sympathique. Dans le troisième cas, enfin, il semble bien qu'elle soit d'origine thyroïdienne. Etienne a montré que les troubles du métabolisme protéique et l'exagération des phénomènes d'oxydation pouvaient parfaitement bien être invoqués comme cause de la mélanodermie.

Il semble également que l'ovaire soit capable de déterminer une pigmentation, puisqu'on connaît des mélanodermies gravidiques passagères.

On connaît peu l'influence de l'hypophyse sur la pigmentation cutanée.

La mélanodermie peut faire partie d'un syndrome polyglandulaire. On l'a décrit avant tout dans la sclérodermie. Dans l'observation de Chantemesse et Courcoux, sclérodermie et mélanodermie furent associées à une atrophie du corps thyroïde.

Il semble donc bien que la mélanodermie puisse être déterminée par un grand nombre de troubles humoraux et nerveux et qu'elle peut parfaitement bien ne pas être due à une lésion capsulaire.

b) L'asthénie.

Il y eut une époque où l'on voulut attribuer toute asthénie à une insuffisance surrénale. On sait maintenant que ce symptôme banal peut être dû à un grand nombre de causes. Citons parmi les causes possibles les insuffisances hépatiques graves, tous les états adynamiques, l'insuffisance thyroïdienne et peut-être l'hyperparathyroïdie (Marinesco, Sager et Kreindler).

c) L'hypotension.

On ne connaît pas du tout la signification de l'hypotension artérielle associée à une atonie cardio-vasculaire. On sait cependant que ce phénomène existe en dehors des insuffisances surrénales caractérisées.

Il peut en être de même pour les autres manifestations secondaires, les douleurs, les troubles digestifs, etc.

*
* *

Ce qu'il importe de retenir de cette discussion pathogénique, c'est la possibilité d'un groupement fortuit de symptômes pouvant réaliser un syndrome addisonien, sans qu'il y ait atteinte des capsules surrénales.

Il s'agit, bien entendu, de faits exceptionnels, dont il faut cependant connaître l'existence et la possibilité pour ne pas affirmer péremptoirement l'existence de lésions capsulaires.

CHAPITRE V

ETUDE THERAPEUTIQUE

Nous ne dirons qu'un mot de la thérapeutique des maladies d'Addison. Cette thérapeutique comporte deux catégories de procédés. Tout d'abord *traitement étiologique* qui n'est malheureusement possible qu'en cas de syphilis. Sézary a obtenu d'excellents résultats par le traitement mercuriel. On pense que l'arsenic est toxique pour les surrénales, cependant à petite dose il est non seulement bien toléré, mais semble stimuler le fonctionnement des glandes. Lorsque la cause de la maladie d'Addison est la tuberculose, comme c'est la règle, la thérapeutique étiologique n'offre que fort peu de ressources, d'autant plus que la tuberculose des surrénales est dans la règle un processus secondaire à d'autres lésions tuberculeuses évolutives.

Le traitement rationnel des syndromes addisoniens est l'*opothérapie surrénale*. Jusqu'à ces derniers temps, les résultats obtenus par cette méthode furent nuls ou à peu près dans la maladie d'Addison. L'adrénaline seule s'est révélée nettement insuffisante, l'extrait surrénal total a pu parfois enregistrer des régressions partielles se portant généralement sur un seul ou sur

un petit nombre de symptômes. En tout cas, l'opothérapie n'a fait que retarder l'échéance fatale. Poumailoux a publié récemment quelques résultats plus favorables. C'est surtout en Amérique que Rowntree a pu obtenir la guérison dans huit cas de maladie d'Addison par l'administration simultanée de l'extrait surrénal total par la voie rectale et par la voie sous cutanée.

Plus récemment, à la suite des travaux expérimentaux de Swingle et Pfiffner, on a expérimenté en clinique un nouvel extrait cortico-surrénal dans vingt cas de maladie d'Addison. On n'a pas disposé d'une quantité suffisante de cet extrait actif pour obtenir la guérison des malades, mais on a pu enregistrer des effets immédiats surprenants à la suite de cette médication : diminution de l'asthénie et de la douleur, élévation de la tension artérielle, atténuation notable de la pigmentation en quelques jours, accroissement de la résistance aux toxiques, etc.

Ce nouveau produit est encore à l'étude et c'est seul l'avenir qui pourra nous dire ce qu'il vaut exactement.

Dans les cas comme ceux qui nous occupent, l'opothérapie surrénale ne doit avoir, *a priori*, aucune action. Le traitement véritablement rationnel semble être alors l'opothérapie associée. Dans le cas déjà cité de Chantemesse et Courcoux le syndrome complexe de sclérodémie et de pigmentation fut considérablement amélioré. D'après Lereboullet, ce traitement doit donner des résultats intéressants dans plusieurs cas où on ne soupçonne pourtant que l'atteinte d'une seule glande.

L'existence de cas comme nous en avons décrit, ne doit pas empêcher l'application d'une opothérapie surrénale qui, en raison de sa préparation plus rigoureuse, peut être véritablement active.

CONCLUSIONS

1° On peut observer en clinique des cas où la symptomatologie de la maladie d'Addison est au complet et où cependant l'examen nécropsique ne révèle aucune lésion des capsules surrénales. L'observation que nous citons et les autres que nous avons pu trouver dans la littérature en témoignent.

2° L'explication de ces cas peut être conçue par l'hypothèse d'une origine extra-capsulaire du syndrome.

3° On a pu trouver, dans la maladie d'Addison, en dehors des lésions capsulaires, des lésions du plexus solaire, et du système chromaffine ou des lésions d'autres glandes endocrines : foie, thyroïde, glandes génitales, etc.

4° En analysant les symptômes on peut concevoir chacun d'eux comme étant d'origine extra-capsulaire. Nous avons particulièrement insisté sur la mélanodermie. Ce symptôme consiste essentiellement en une surcharge en mélanine de la couche profonde de l'épiderme. Cette surcharge peut être due soit à une abondance de chromogène soit à un excès de ferment oxydant. Dans les deux cas, la cause peut être non seule-

ment surrénale, mais aussi hépatique, thyroïdienne, etc.

5° Il en est de même de l'asthénie, de l'hypotension, des troubles digestifs, des douleurs, etc. On peut dès lors admettre que dans certains cas rares la maladie d'Addison peut être réalisée par un trouble complexe portant sur plusieurs glandes à sécrétion interne.

BIBLIOGRAPHIE

- Addison.** — Anaemia, disease of the suprarenal capsules. (London, *Med. Gaz.*, 1849, XLIII, 517.)
- Bittorf.** — Ueber die Pigmentbildung beim Morbus Addisonii. (*Deutsch. Arch. f. klin. Med.*, 1921, CXXXVI, 314.)
- Bloch (B.).** — Das Pigment. (Springer, Berlin, 1927.)
- Brault et Perruchet.** — Maladie d'Addison sans lésion apparente des capsules surrénales, tubercule accolé au ganglion semi-lunaire droit. (*Sem. Méd.*, 8 juin 1892.)
- Chantemesse et Courcoux.** — Sclérodermie en voie de généralisation, avec atrophie du corps thyroïde et mélanodermie chez un jeune homme de 17 ans. (Soc. Med. hôp. Paris, 3 juillet 1914.)
- Claude et Piédelièvre.** — Sympathique et glandes endocrines. *Journ. Méd. Français*, juin 1921.)
- Dejust.** — Pigment mélanique et ferments de la peau humaine. (Soc. Chimie biol., 15 nov. 1927.)
- Delabret.** — Mélanodermie et hyperthyroïdie. (Rapport au XXV^e Congrès des aliénistes et Neuroil. français, août 1921.)
- Etienne.** — La pigmentation à type addisonien dans la maladie de Basedow. (*Revue fr. d'endocrinologie*, juin 1928.)
- Fabre.** — Sur quelques cas anormaux de maladie d'Addison. (Th. Paris, 1912.)
- Garnier.** — Relation de la thyroïde avec les autres glandes. (*J. Méd. français*, nov. 1921.)
- Higgins (W. H.).** — A case of Addison's disease with un-

- usual autopsy observation. (*J. of the Amer. Med. Assoc.*, 14 juillet 1928.)
- Jaccoud.** — Maladie d'Addison. (*Dictionnaire de Médecine et de chirurgie pratiques*, Paris, 1864.)
- Josué et Godlewski.** Pathologie des glandes surrénales (*Traité de Roger et Vidal*, t. VIII.)
- Lemierre et Kourilski.** Syndrome aigu et spontanément curable d'insuffisance surrénale. (*Gaz. des hôp.*, n° du centenaire, p. 55.)
- Lereboullet.** — Les opothérapies associées en thérapeutique. (*Paris-Médical*, 6 nov. 1920.)
- Ma'anon.** — Sur la pathogénie des accidents graves de l'insuffisance surrénale. (*Presse Méd.*, 7 août 1929.)
- Marinesco, Parhon et Kreindler.** *C. R. Soc. Biol.*, 1930, CIII, 1040.
- Meirowski.** — *Frankfurter Zeitung f. Path.*, 1909, p. 438.
- Pende et Varvaro.** Morbo di Addison con integrità istologica apparente delle glandule sur renali e con ipertrofia delle glandule surrenali accessorie. (*Rif. Med.*, 1913, XXIX, 1093.)
- Porak.** L'insuffisance surrénale. (*Gaz. Hôp.*, 1921, n° 15.)
- Poumailloux.** — Opothérapie surrénale. (*Concours Méd.*, 18 oct. 1931.)
- Raymond.** Un cas de maladie d'Addison avec intégrité des capsules surrénales et altération scléreuse d'un des ganglions coaliaques. (*Soc. Méd. Hôp.*, Paris, 1892.)
- Richon.** — Un cas de maladie d'Addison avec intégrité des capsules surrénales. (*Arch. de Méd. des enfants*, 1903, VI, 350.)
- Rivoire.** L'hormone cortico-surrénale. (*Presse Méd.*, 13 janvier 1932.)
- Rowntree.** Studies on Addison's disease. (*J. of Amer. Med. Assoc.* 1925, LXXXIV, 327.)
- Rowntree, Greene, Ball, Swingle et Pfiffner.** (*J. of Am. Med. Assoc.*, 14 nov. 1931.)
- Sézary.** Recherches anatomo-pathologiques, cliniques et expérimentales sur les surrénales scléreuses. (Th., Paris, 1909.)

- Formes cliniques et traitement de l'insuffisance surrénale. (*Presse Méd.*, 22 sept., 1919.)
 - Pathologie et sémiologie des mélanodermies du type addisonien. (*Presse Méd.*, 9 avril, 1921.)
 - Les mélanodermies d'origine endocrinienne. (*J. Méd. fr.*, nov. 1921.)
 - Strozzi.** — Morbo i Addison senza alterazione delle capsule surrenali. (*Riv. Osped.*, 1912, p. 184.)
 - Tinel.** — *Précis clinique d'endocrinologie*, Paris, 1931.
 - Widal.** — Granulations tuberculeuses très discrètes des capsules surrénales. Signes de maladie d'Addison pendant la vie. (*Bull. Soc., Anat.*, 18 juin 1886.)
-



LANE MEDICAL LIBRARY

This book should be returned on or before
the date last stamped below.

--	--	--

